Studien über den Synergismus von Giften.

(Die Beeinflussung der Resorption von Herzgiften durch Alkohol und Glyzerin.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG IM BREISGAU

VON

ARON BRAM

AUS

CZENSTOCHAU.

ACAD
LUDW
BIBL.

Freiburg i. B.
Hammerschlag & Kahle, G. m. b. H.
1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Freiburg i. Br.

Dekan:
Geh. Hofrat Prof. Dr. Hoche.

Referent:
Prof. Dr. Straub.

Meinen lieben Eltern in treuer
Dankbarkeit gewidmet.

Inhalt.

Seite

Einleitung von Fragestellung 7

I. Methodik 10

II. Versuche mit Narcoticis allein 12
a) Alkohol und Glycerin 12
b) Urethan 14
c) Chloralhydrat 14
d) Morphin 15
e) Strychnin 16

III. Versuche mit Methylviolett 16

IV. Kombination von Methylviolett mit Narcoticis 19
a) Methylviolett mit Alkohol und Glycerin . . 19
b) Methylviolett mit anderen Narcoticis . . . 21

V. Versuche mit Strophanthin 24

VI. Kombination von Strophanthin mit Narcoticis 26
a) Strophanthin mit Alkohol und Glycerin . . 26

VII. Versuche am isolierten Froschherzen 28
a) Versuche mit Alkohol und Glycerin 28
b) Versuche mit Methylviolett 29
c) Kombination von Methylviolett mit Alkohol und Glycerin 30

Zusammenfassung 31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547017_0101

Einleitung und Fragestellung.

Läßt man mehrere Gifte gleichzeitig auf den lebenden Organismus einwirken, so können ihre Wirkungen, sofern dieselben unter sich verschieden sind, vollkommen getrennt zur Beobachtung gelangen. Bei verschiedener Resorptionsgeschwindigkeit des Organismus für die beiden Substanzen kann ihre Wirkung zeitlich nacheinander auftreten, sodaß die Substanzen trotz gleichzeitiger Applikation weder antagonistisch noch synergistisch wirken. Macht sich bei zwei Giften die Wirkung gleichzeitig geltend, so ist auch hier, bei verschiedenem Angriffsort, noch völlige Divergenz der Wirkungen möglich. Häufiger aber werden zur selben Zeit applizierte Gifte sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen. Zahlreiche pharamkologische Untersuchungen liegen vor über den Antagonismus von Giften. Hier beeinträchtigen sich die Substanzen gegenseitig in ihrer Wirkung, sodaß der Gesamteffekt ein geringerer wird, als von vornherein zu erwarten ist.

Ist das Gegenteil der Fall, addieren sich die Gifte in ihrer Wirkung über die Summe der Einzeleffekte hinaus, so kann man von einem additiven oder potenzierten Synergismus [1]) sprechen.

Die ältere Medizin suchte schon seither eine günstigere therapeutische Wirkung durch gemischte

[1]) Führer, Münchener med. Wochenschrift, Jahrgang 58, S. 179 (1911).

Arzneien zu erzielen; es sei nur an die praktisch erprobte Kombination von Abführmitteln erinnert. Auch die alte Erfahrung, daß Opium zur Ruhigstellung des Darmes und Beseitigung von Kolikschmerzen sich wesentlich wirksamer erweist, als eine seinem Gehalt entsprechende Menge von Morphin, wird von der potenzierten Wirkung der kombinierenden Opiumalkoloiden abzuleiten sein [1]). Genauer ist über den Synergismus von Giften nur Weniges bekannt und beobachtet. Die ersten ausführlichen Versuche in dieser Richtung stammen von Lepine [2]). Er fand, daß mehrere Antiseptica (Sublimat, Karbolsäure, Salicylsäure usw.) in so hochgradigen Verdünnungen, die allein für sich schädliche Wirkung weder auf das behandelte Gewebe noch auf die pathogenen Bakterien ausüben, eine Wachstumshemmung des Bacillus Subtilis hervorzurufen vermochten.

Froehlich u. Loewi [3]) beobachteten, daß die Wirkung des Adrenalins durch vorgängige oder gleichzeitig beigebrachte sehr kleine, an sich unwirksame, Dosen von Cocain hochgradig verstärkt wird. Von größerer praktischer Wichtigkeit war die Beobachtung von Bürgi [4]), Madelung [5]) u. a. über die synergistische Wirkung verschiedener Narcotica z. B. die kombinierte Wirkung von Scopolamin und Morphin, von Scopolamin und Urethan, von Morphin und Äther usw.

Neuerdings ist das Kombinationsverfahren unter einem etwas anderem Gesichtspunkt von Ehrlich [6])

[1]) Meyer u. Gottlieb: Lehrb. d. exper. Pharmakologie 1911.

[2]) Lepine: Sur l'utilité de l'association des substances antiseptiques, Revue de medecine 1886.

[3]) Froehlich u. Loewi: Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie, 1910, Bd. 60.

[4]) Bürgi: Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr 1 u. 2.

[5]) Madelung: Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1910.

[6]) Ehrlich: Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9—12.

zur Bekämpfung von Trypanosomen angewandt worden; er fand, daß die Kombination von wenig wirksamen Trypanfarbstoffen mit anderen ebenfalls wenig giftigen Farbbasen stark wirksame Mischungen ergibt, ebenso wie eine passende Kombination mit Arsenverbindungen.

Verschiedene Möglichkeiten sind denkbar wie eine Wirkungspotenzierung zweier synergistisch wirkender Gifte zustande kommt.

Eine Möglichkeit wäre die, daß die Löslichkeit einer Substanz am Orte ihrer Wirkung durch die andere erhöht wird, wie man dies nach Führer[1]) vielleicht für die verstärkte Wirkung des Morphins durch indifferente Narcotica annehmen kann. Auch ließe sich vorstellen, daß die Ausscheidung eines Giftes aus dem Tierkörper durch ein anderes verzögert wird, eine Möglichkeit, welche gleichfalls für das Morphin und seine verstärkte Wirkung durch andere Narcotica in Betracht kommen könnte. Endlich wird aber auch eine potenzierte Wirkung zweier Gifte dadurch verständlich, daß die Resorptionsgeschwindigkeit des einen durch das andere erhöht wird. Ob dies unter Umständen stattfindet, soll an konkreten Beispielen experimentell geprüft werden.

Die mir gestellte Aufgabe bestand darin, festzustellen, ob die Resorption der Herzgifte, Methylviolett und Strophanthin, deren Lösungen Fröschen unter die Haut des Oberschenkels injiciert wurden, durch gleichzeitige Application von Glycerin oder Alkohol (letzterer wurde mit Urethan, Chloralhydrat und Morphin in seiner Wirkung verglichen) in welchen wenigstens das Methylviolett besser löslich ist als in Wasser, beschleunigt werden kann und ihre Wirkung verstärkt wird.

[1]) Führer: Münchener med. Wochenschr. Nr. 4, 1911.

Neben Versuchen am ganzen Frosch wurden solche am isolierten Herzen mit demselben Giftkombinationen ausgeführt. Die Untersuchung bot Gelegenheit, noch eine Reihe anderer Fragen an dem gleichen Material zu beantworten. So wurde die Herzwirkung der Narcotica für sich allein geprüft; dann wurde die verschiedene Empfindlichkeit von Wasser- und Grasfröschen gegenüber den Herzgiften quantitativ festgestellt; ferner wurde an dem gefärbten Herzgifte die resorbierte tödliche Menge für das Herz bestimmt und endlich wurde geprüft, wie die Resorption der Herzgifte durch den Strychninkrampf beeinflußt wird.

I. Methodik.

Die Untersuchung wurde in den Wintermonaten bei Zimmertemperatur ausgeführt an Wasser- und Grasfröschen, welche in dieser Temperatur vor Anstellung der Versuche mindestens vier Tage verweilt hatten.

Zur Verwendung gelangten ungarische Wasserfrösche (Rana esculenta, Var. ridibunda) und in der Umgebung von Freiburg gefangene Grasfrösche (Rana fusca).

Bei meinen Versuchen am ganzen Frosch wurde nach der von Focke [1]) angegebenen Methode verfahren:

Die Frösche wurden an den Beinen mit vier Schlingen aus Baumwollfäden versehen, die durch Einschnitte des Froschbrettes gezogen wurden. Nachher wurde das Herz in folgender Weise freigelegt: zwischen den Armen beginnend, wurde ein schmaler (um Blutungen zu vermeiden) Hautlappen nach unten

[1]) Focke: Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter, Archiv d. exper. Pharmakol., Bd. 241, S. 128 und 169, 1903.

hin abgeschnitten, dann von der Seite her der untere knorpelige Teil des Brustbeins mit der Pinzette erfaßt und eine kleine viereckige Öffnung gemacht. Darauf wurde der Herzbeutel der Länge nach aufgeschnitten und auf den Unterleib in der Ventrikelgegend gedrückt. Der Ventrikel wird dadurch herausgepreßt und liegt nun frei. Um das Herz vor Vertrocknung zu schützen, wurde es mit einem mit isotonischer Ringerlösung angefeuchteten Wattebäuschchen bedeckt. Erst ca. 15 Minuten nach der Präparation wurde die Pulsfrequenz gezählt. Nachher ist das zu prüfende Gift in den Oberschenkellymphsack injiciert worden, wozu mit feiner Nadel der gefüllten Injectionsspritze in den Unterschenkellymphsack eingestochen wurde. Die Nadel wurde unter die Haut vorgeführt und nach der Injection die Flüssigkeit durch Massage im Oberschenkellymphsack verteilt. Während dieser Behandlung wurde die Einstichstelle der Nadel unterhalb des Knies komprimiert. So gelang die Injection des Farbstoffes meist ohne Verlust durch nachheriges Ausfließen. Versuche, bei denen sich doch wieder ein Teil des injicierten Giftes entleerte, wurden verworfen. Nicht berücksichtigt wurden auch solche Versuche, bei denen die Injection nicht rein subkutan, sondern zum Teil intramuskulär erfolgt war. Bei intramuskulärer Injection des Farbstoffes wird von den Fröschen das Bein nach der Injection steif ausgestreckt gehalten, was bei subkutaner Injektion nicht der Fall ist [1]).

Als Moment des Stillstandes wurde derjenige Zeitpunkt betrachtet, indem das Herz mechanisch unerregbar wurde.

---

[1]) Näher. vergl. Führer: Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Berlin 1911. S. 97.

Für die Versuche am isolierten Herzen wurde das Organ nach der im Pharmakologischen Institute in Freiburg gebräuchlichen Methode ausgeführt [1]).

Am freigelegten Herzen wurde unter dem Truncus arteriosus impar ein Faden gelegt, darauf die linke eingeschnitten und durch die Öffnung eine passende gerade Glaskanüle bis in den Ventrikel geführt. Die Kanüle wurde in Truncus festgebunden und die Aorten abgeschnitten. Eine zweite Ligatur wurde unterhalb des Sinus Venosus gelegt, der in möglichster Ausdehnung am Herzen belassen wurde, dann wurden die Venae Cavae abgeschnitten.

Die Kanüle mit dem isolierten Herzen wurde in einem durchbohrten Kork und mit Hilfe dieses in senkrechter Stellung in einer Glaskammer befestigt, deren Boden mit einer Öffnung versehen war. In der Glaskammer befand sich immer frische Ringerlösung; durch eine zweite seitliche Öffnung, die durch einen Gummischlauch mit einer Sauerstoffbombe verbunden war, strömte dauernd Sauerstoff hinzu. Bis zur Vergiftung pulsierte das Herz mit $^1/_2$ ccm Ringerlösung, die vor Einbringung des Giftes entfernt wurde.

II Versuche mit den Narcoticis allein.

a) Alkohol und Glycerin.

Aus früheren Versuchen am isolierten Kalt- und Warmblüterherzen ist bekannt, daß Alkohol in großen Dosen das Herz lähmt. Darüber, wie sich die Herzwirkung des Alkohols bei subcutaner Application desselben am Frosche gestaltet, ist noch nichts Genaues festgestellt. Die ersten und scheinbar die einzigen in

[1]) Näher. vergl. Führer: Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Berlin 1911. S. 98.

der Literatur angegebenen Versuche in dieser Richtung sind vom Zimmerberg [1]) unter Schmiedebergs Leitung ausgeführt worden. Er fand bei Fröschen auf Injektion von 1 ccm 30% Alkohol mäßige, auf 2 ccm 30% Alkohol stärkere Abnahme der Pulsfrequenz.

Bei meinen Versuchen, die hauptsächlich an Wasserfröschen ausgeführt wurden, verwandte ich 10%, 15%, 25% und 50% Alkohol.

Die Wirkungen der verschiedenen Concentrationen erwiesen sich dem Gewichte der Frösche entsprechend: je größer der Frosch war, desto stärkere Concentration mußte angewandt werden um die Herztätigkeit in nennenswerter Weise zu beeinflußen. So prüfte ich z. B. 10 u. 15% Alkohol an mittelgroßen Wasserfröschen (30,0 Gr. — 40,0 Gr.), diese Concentrationen hatten jedoch faßt keinen Einfluß auf die Pulsfrequenz, dagegen an kleinen Fröschen (15,0 Gr. — 20,0 Gr.) vermochte schon 15% Alkohol den Herzstillstand herbeizuführen. Da meine Versuche aber hauptsächlich an mittelgroßen Wasserfröschen ausgeführt wurden, prüfte ich 25% u. 50% Alkohol. Die letzte Concentration schien schon die narkotische Grenze zu überschreiten, denn in einigen Fällen trat der Herzstillstand auf Injection von 2 ccm 50% Alkohol allein nach einigen Stunden ein. Infolgedessen versuchte ich 2 ccm 25% Alkohol einigen Wasserfröschen und Grasfröschen (24,0 Gr. — 26,0 Gr. Gewicht) zu injicieren. In den ersten Stunden sank die Pulsfrequenz entschieden stark (von 48 auf 24, von 46 auf 24 und von 44 auf 18), nachher fing die Pulsfrequenz an zu steigen und 24 Stunden, von der Zeit der Injection an gerechnet, erholten sich die Frösche anscheinend vollständig: die Pulsfrequenz wurde normal, sie ertrugen keine Rückenlage mehr und sprangen unter der Glasglocke wie sonst.

[1]) Zimmerberg: Jnaug. Dissertation, Dorpat, 1887

Also bei kleinen Fröschen liegt die narkotische und tödliche Grenze von Alkohol zwischen 15% u. 25%, bei mittelgroßen (30,0 Gr. — 40,0 Gr.) zwischen 25% u. 50%.

Nachher wurde die Herzwirkung des Glycerins allein geprüft; 2 ccm 20% Glycerin, die einigen mittelgroßen Wasserfröschen in den Brustlymphsack injiciert wurden, hatten keinen Einfluß auf die Herztätigkeit.

Vergleichsweise wurden, wie ich schon in der Einleitung betont habe, verschiedene Narcotica nämlich: Urethan, Chloralhydrat und Morphin, nebenbei auch Strychnin geprüft.

b) Urethan.

Das Urethan (Aethylurethan) hat nach an Kaninchen angestellten Versuchen keinen besonderen Einfluß weder auf Cirkulation noch auf Respiration. Zur Herbeiführung einer tiefen Narkose am mittelgroßen Frosch sind nach Führer's [1]) Angabe 1 ccm 10%igen Urethan nötig, weswegen diese Menge bei meinen Versuchen verwandt wurde.

Es wurde einem männl. Wasserfrosch von 34 Gr. Gewicht 2 ccm 10% Urethan in den Brustlymphsack injiciert, nach ca. 10 Minuten ertrug er Rückenlage, doch waren noch Reflexe vorhanden; nach 20—25 Minuten trat vollständige Narkose ein. Anfangs sank die Pulsfrequenz unbedeutend und dabei nur vorübergehend. In drei anderen Versuchen erhielt ich dieselben Resultate. Nach 24 Stunden erholten sich alle Frösche anscheinend vollständig.

c) Chloralhydrat.

Chloralhydrat ist seit langer Zeit in seiner schädigenden Wirkung für das Herz bekannt. Inwiefern es bei subcutaner Injection das Froschherz beeinflußt,

[1]) Führer: Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. S. 90.

ist, wie es mir scheint, noch wenig geprüft worden. Ich fand in der Literatur nur die von Rajewski [1]) ausgeführten Versuche. Er beobachtete nach Injection von 0,025—0,05 Gr. Chloralhydrat erhöhte Reflexerregbarkeit, nach Dosen von 0,10 Gr. Herzstillstand. Für meine weiteren Versuche aber war es nötig, die Grenzdosis festzustellen, die eine tiefe Narkose herbeizuführen vermag, ohne das Herz in nennenswerter Weise zu schädigen.

Einem männl. Wasserfrosch von 47,0 Gr. Gewicht wurde in den Brustlymphsack 2 ccm 5 % Chloralhydrat injiciert. Nach 10—15 Minuten trat vollständige Narkose ein, dabei war die ganze Brustregion starr. Nach Bloslegung des Herzens konnte man den Stillstand desselben feststellen. Es wurde dann 1 ccm 5 % Chloralhydrat einem Frosche von 39,0 Gr. Gewicht injiciert, worauf derselbe Zustand eintrat. Nachher wurde nur ½ ccm Chloralhydrat einem von 37,0 Gr. Gewicht injiciert. Erst nach ca. ½ Stunde trat vollständige Narkose ein, es war aber keine Starrheit mehr zu beobachten. Die Pulsfrequenz blieb während 24 Stunden stark verlangsamt.

Um dieselbe Menge Chloralhydrats dem Herzen zuzuführen, wurde einigen Wasserfröschen von ziemlich gleichem Gewicht 2,5 ccm 1 % Chloralhydrats injiciert. Es kam dasselbe Bild wie im letzten Versuche zum Vorschein. Nach 24 Stunden erholten sich die Frösche nicht vollständig, die Herzfrequenz sank kurz nach der Application auf 32 und blieb so unverändert.

d) Morphin.

Die von mir angewandte Morphinmenge (½ ccm 5 %ige Lösung blieb in drei Fällen wirkungslos auf die Herztätigkeit.

[1]) Rajewski: Centralbl. f. med. Wissenschaft, 1870, Nr. 14, 15.

e) Strychnin.

Die Wirkung des Strychnins ist bekanntlich an Fröschen eine sehr ausgeprägte: schon $^1/_{100}$ mg rufen Symptome erhöhter Reflexerregbarkeit hervor. Auf Injection von $^5/_{100}$ mg genügt das Beklopfen der Froschunterlage, um eine krampfartige Strekung der Beine zu verursachen. Bei größeren Dosen (z. B. 1 mg) beginnt neben der Erregung schon eine darauffolgende Lähmung sich geltend zu machen.

Bei meinen Versuchen wurde eine Strychninlösung von 1:1000 verwandt und davon in den Brustlymphsack 1 ccm injiciert.

Ich suchte festzustellen, ob eine so große Dosis irgendwelchen Einfluß auf die Herztätigkeit hat, konnte aber keinen beobachten.

III. Versuche mit Methylviolett.

Das Methylviolett wurde in seiner Bedeutung als gefärbtes Herzgift von Führer [1]) erkannt und wurde seither im pharmakologischen Institute in Freiburg seiner wertvollen Eigenschaften wegen zur Entscheidung theoretischer Fragen der Herzpharmakologie verschiedentlich [2]) herangezogen. Zur Verwendung gelangten wie in früheren Untersuchungen das reine kristallinische Produkt der Höchster Farbwerke, das Krystallviolett, welches in seinem Molekül 6 Methylgruppen besitzt.

Es wurde zu 0,2 % in destilliertem Wasser kochend heiß gelöst und die Lösung heiß filtriert. Diese Lösung hielt sich unverändert. Aus konzentrierteren Lösungen oder solchen, die Kochsalz erhalten, scheidet sich der Farbstoff beim Stehen wieder kristallinisch

[1]) Führer: Münchener med. Wochenschr. Nr. 4, 1911.
[2]) Sluytermann: Zeitschrift f. Biologie, 1911, 57.

aus. Von genannter Lösung wurde Wasser- und Grasfröschen je 2 ccm in den Oberschenkellymphsack injiciert, um die verschiedene Empfindlichkeit beider Arten gegenüber dem Herzgift festzustellen. Nach eingetretenem Stillstand wurde das Violett gefärbte Froschherz aus dem Tier herausgeschnitten und samt Inhalt in ein Reagenzglas mit 2 ccm 96 % Alkohol verbracht. Unter öfterem Umschütteln blieben die Herzen 24 Stunden zur Extraktion in den zugekorkten Reagenzgläsern, dann wurde in einen kleinen Meßzylinder filtriert und die Flüssigkeitsmenge mit Alkohol auf 2½ ccm gebracht. Diese so erhaltenen Lösungen wurden in kleine Reagenzgläser umgefüllt. Durch Vergleichung mit Testlösungen, die in gleich großen Reagenzgläsern ebenfalls in der Menge von 2½ ccm enthalten waren, ließ sich der Farbstoffgehalt des Froschherzens genau feststellen. Als Testlösungen dienten folgende 6 Konzentrationen von Krystallviolett in Alkohol: I:500 Tausendstel (= ½), II:50, III:25, IV:10, V:5, VI:2½ Tausendstel Milligramm in je 2,5 ccm.

Die Versuche, die an Wasserfröschen angestellt wurden, sind in der Tabelle I, die an Grasfröschen in der Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle I.

Gewicht	Geschlecht	Zeit d. Ventrikelstill.	Res.-Menge
46,0 Gr.	männl.	nach 18 Stunden	0,000010
44,0 „	„	zwischen 8—24 Std.	0,000020
44,0 „	„	„ 8—24 „	0,000030
43,0 „	„	„ 8—24 „	0,000010
43,0 „	„	nach 20 „	0,000030
41,0 „	„	„ 12 „	0,000030
40,0 „	weibl.	„ 19 „	0,000035

Gewicht	Geschlecht	Zeit d. Ventrikelstill.		Res.-Menge
37,0 „	männl.	nach 24	Std.	0,000025
35,0 „	„	„ 22	„	0,000040
35,0 „	„	zwischen 9—24	„	0,000030
33,0 „	„	„ 9—24	„	0,000050
33,0 „	„	nach 15	„	0,000025
32,0 „	weibl.	„ 10	„	0,000025
32,0 „	„	„ 10	„	0,000015
31,0 „	männl.	„ 16	„	0,000020
31,0 „	„	„ 9	„	0,000010
30,0 „	„	zwischen 9—24	„	0,000040
30,0 „	weibl.	„ 9—24	„	0,000010
31,0 „	männl.	nach 99	„	0,000010
27,0 „	„	„ 7	„	0,000025
27,0 „	„	„ 7	„	0,000025

Tabelle II.

Gewicht	Geschlecht	Zeit d. Ventrikelstill.		Res.-Menge
39,0 „	männl.	nach 5	„	0,000030
38,0 „	„	„ 8	„	0,000040
34,0 „	„	„ 7	„	0,000040
25,0 „	„	„ 5	„	0,000040
30,0 „	weibl.	„ 5½	„	0,000040
31,0 „	„	„ 6	„	0,000030
31,0 „	männl.	„ 6½	„	0,000035
22,0 „	„	„ 4½	„	0,000030

Aus diesen zwei Tabellen ist zu ersehen, daß die Resorptionszeit und die resorbierte Farbstoffmenge für die beiden Froscharten eine verschiedene ist. Im Durchschnitt ist die tödliche Giftmenge für die Grasfrösche 0,000035 Gr., dagegen für Wasserfrösche kaum 0,000025 Gr.; bei den ersteren trat der Herzstillstand nach 4½—8 Stunden dagegen bei den andern nach 7—24 Stunden ein. Interessant ist dabei, daß die Wasserfrösche, trotzdem sie im Durchschnitt später

starben als die Grasfrösche, geringere Giftmengen im Herzen haben als letztere, doch kann dies damit zusammenhängen, daß von den Wasserfröschen manche unter den Versuchstieren krank waren und leichter der Vergiftung erlagen. Mit Sicherheit geht aus der Untersuchung hervor, daß die Grasfrösche den Farbstoff rascher resorbieren als die Wasserfrösche. Da die Vergiftung an ihnen gleichmäßiger verläuft, wohl weil das zur Verfügung stehende Tiermaterial ein gleichmäßigeres war, so wurde die Mehrzahl der späteren entscheidenden Versuche an Grasfröschen ausgeführt.

IV. Kombination von Methylviolett mit Narcoticis.

a) Methylviolett mit Alkohol und Glycerin.

Die Versuche wurden in der früher beschriebenen Weise ausgeführt. Es wurde gleichzeitig drei Grasfröschen folgende Lösungen in den Unterschenkel injiciert: die eine bestand aus 0,2 Gr. Methylviolett und Wasser ad 100,0; die andere aus 0,2 Gr. Methylviolett, 25,0 Alkohol und Wasser ad 100,0; die dritte aus 0,2 Gr. Methylviolett. 20,0 Glycerin und Wasser ad 100,0. Soweit wie möglich wurde dafür gesorgt, daß die Frösche gleichen Gewichts waren. Die Resultate bespreche ich an der Hand der nachstehenden Tabellen:

	Gewicht	Zeit der Ventrikelstillst.	Res.-Farbstoffmenge.
1) Wässer.-Lösung	26,0	nach ca. 3 h	0,000035
25% Alkohol-Lösung	25,0	„ „ 2 „	0,000007
20% Glycerin-Lösung	26,0	„ „ 3 „	0,000030
2) Wässer.-Lösung	28,0	„ „ 3 „	0,000040
25% Alkohol-Lösung	36,0	„ „ 3½ h	0,000025
20% Glycerin-Lösung	30,0	„ „ 4 „	0,000030

	Gewicht	Zeit der Ventrikelstillst.	Res.-Farbstoffmenge.
3) Wässer.-Lösung	22,0	nach ca. 4 h	0,000030
25% Alkohol-Lösung	23,0	„ „ 4½ h	0,000008
20% Glycerin-Lösung	30,0	„ „ 3 h	0,000030
4) Wässer.-Lösung	31,0	„ „ 6 „	0,000025
25% Alkohol-Lösung	31,0	„ „ 5 „	0,000008
20% Glycerin-Lösung	31,0	„ „ 5 „	0,000035
5) Wässer.-Lösung	31,0	„ „ 6½ h	0,000035
25% Alkohol-Lösung	34,0	„ „ 5½ „	0,0000075
20% Glycerin-Lösung	33,0	„ „ 5 h	0,000030

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, in wiefern Alkohol und Glycerin die Resorption von Methylviolett beeinflussen. Zwar der Zeit bis zum Stillstand nach ist kein nennenswerter Einfluß auf die Wirkung des Giftes zu beobachten, dagegen verhält sich ganz anders die resorbierte Menge bei den verschiedenen Lösungen. Diejenigen Frösche, die mit alkoholischer Methylviolettlösung behandelt wurden, resorbierten drei, bezw. vier Mal weniger als diejenigen mit wässeriger. Ähnliche Resultate bekam ich, wenn die Frösche vorher mit Alkohol narkotisiert wurden. Es wurde z. B. ziemlich großen Wasserfröschen (40,0 —50,0 Gr.) 2 ccm 50% Alkohol in den Brustlymphsack injiciert, darauf eine Stunde abgewartet und nachher 2 ccm 0,2% wässeriger Methylviolettlösung. Auch bei diesen Versuchen war die resorbierte Farbstoffmenge genau so gering, wie bei den eben Beschriebenen. Aber trotz der kleinen resorbierten Menge trat der Stillstand gleichzeitig u. z. T. auch früher ein. Daß der Herzstillstand nicht dem Alkohol allein zuzuschreiben ist, geht aus den mit Alkohol angestellten Kontrollversuchen hervor. Es genügte also dem durch Alkohol etwas geschädigten Herzen eine so kleine Giftmenge, die allein für sich unwirksam ist, um den Stillstand herbeizuführen.

Der Alkohol verstärkt also im großen Grade die Wirkung des Methylvioletts und hemmt die Resorption desselben.

Ein ganz anderes Bild macht sich bei der Kombination von Methylviolett mit Glycerin geltend. Die resorbierte Farbstoffmenge ist zwar nicht bedeutend größer als diejenige, die aus der wässerigen resorbiert wurde. Dagegen ging die Resorption außergewöhnlich rasch vor sich. Schon 2—3 Minuten nach der Injection in den Oberschenkellymphsack war der ganze Brust- und Kehllymphsack mit der Flüssigkeit überschwemmt. Das Herz wurde gleich nach der Injection tiefblau gefärbt. Diese Erscheinung war besonders dadurch auffällig, weil sie weder bei wässeriger, noch bei alkoholischer Lösung zu beobachten war. Bei der alkoholischen war z. B. die Färbung des Körpers auf das injicierte Bein begrenzt: der Oberkörper war kaum gefärbt, desgleichen das Herz.

Glycerin beschleunigt also die Resorption des Methylvioletts.

Was die Zeit bis zum Herzsstillstand betrifft, trat der Letztere, wie das auch aus der Tabelle zu ersehen ist, z. T, etwas früher ein, als bei den anderen Lösungen. Die Unterschiede sind aber einerseits nicht so sehr ausgesprochen, andererseits nicht konstant, weshalb ich auch dieser Erscheinung keinen großen Wert zuschreiben möchte.

b) Methylviolett mit anderen Narciticis.

Vergleichsweise wurde die kombinierte Wirkung von Methylviolett und anderen Narcoticis (Urethan, Chloralhydrat, Morphin) nacheinander geprüft. Zur Verwendung gelangten: 5% u. 10% Urethan, 1% Chloralhydrat und 5% Morphin. Von diesen Concentrationen wurden verschiedene Mengen, wie das aus

den Tabellen zu ersehen ist, angewandt um festzustellen, ob eines von diesen überhaupt und in welchen Mengen in irgend welcher Weise die Resorption beeinflußt. Die Versuchsanordnung war folgende:

Das Narcoticum wurde in Menge von 2 ccm 5 % und 10 % Urethan in den Brustlymphsack injiciert, darauf eine Stunde abgewartet und nachher das Methylviolett in den Oberschenkellymphsack appliciert.

Die Versuche sind an Wasserfröschen ausgeführt worden. In den nachstehenden Tabellen sind die Resultate wiedergegeben.

Versuche mit Methylviolett und Urethan.

(Urethan 2 ccm 5 %)

Gewicht	Geschlecht	Zeit d. Ventrikelstill.			Res.-Farbst.
41,0 Gr.	männl.	nach	9	Std.	0,000040
32,0 „	„	zwischen	9—24	„	0,000030
31,0 „	„	„	9—15	„	0,000040

(Urethan 2 ccm 10 %)

46,0 „	„	nach	16	„	0,000030
41,0 „	„	zwischen	9—24	„	0,000020
31,0 „	„	„	9—15	„	0,000010

Versuche mit Methylviolett und Chloralhydrat.

(Chloralhydrat: ½ ccm 1 %)

46,0 Gr.	männl.	nach	18	Std.	0,000070
42,0 „	„	„	23	„	0,000040
39,0 „	„	„	20	„	0,000040

(Chloralhydrat: 2½ ccm 1 %

48,0 „	männl.	nach	15	Std.	0,000080
43,0 „	„	„	15	„	0,000040
42,0 „	„	„	14	„	0,000025

Versuche mit Methylviolett und Morphin.

(Morphin ½ ccm 5%

41,0 Gr.	männl.	nach	20	Std.	0,000020
39,0 „	„	„	33	„	0,000020
34,0 „	„	nicht bestimmt		„	0,000020
32,0 „	„	nach	24	„	0,000010

(Morphin: 1 ccm 5%)

44,0 „	„	nach	20	„	0,000020
44,0 „	„	„	24	„	0,000025
37,0 „	„	nicht bestimmt		„	0,000075
37,0 „	weibl.	nach	17	„	0,000075

Abgesehen von vielen Schwankungen in den resorbierten Farbstoffmengen u. der Zeit bis zum Stillstand, die sich auch bei diesen Versuchen erwiesen haben, ist doch zu ersehen, daß keines von den geprüften Narcoticis weder Verstärkung noch Hemmung der Resorption aufweist. Denn wenn auch einige Frösche mehr als die tötliche Durchschnittsmenge für Wasserfrösche (0,000025) resorbiert haben, möchte ich doch diese Erscheinung auf die schon früher betonte individuelle Empfindlichkeit zurückführen.

Soweit sich aus meinen wenigen Versuchen ersehen läßt, scheint weder Urethan, noch Chloralhydrat, noch Morphin in den angewandten Concentrationen die Resorption von Methylviolett in nennenswerter Weise zu beeinflußen.

Zuletzt wurde noch der Einfluß des durch Strychnin verursachten Krampfes auf die Resorption von Methylviolett geprüft. Die Versuche wurden in derselben Weise ausgeführt, wie diejenigen mit den eben beschriebenen Narcoticis. Die Mehrzahl dieser Versuche mit dieser Kombination sind an Grasfröschen, zum Vergleich an Wasserfröschen ausgeführt worden. Ich verwandte 1 ccm 0,1% Strychnin, der im Stande ist,

bei mittelgroßen Grasfröschen, den Krampf zu erzeugen. In der ersten Tabelle sind die Versuche an Grasfröschen, in der zweiten die an Wasserfröschen zusammengestellt.

Versuche mit Methylviolett und Strychnin.

Tabelle I.

Gewicht	Geschlecht	Zeit d. Ventrikelstill.		Res.-Farbst.
36,0 Gr.	männl.	nach	4 Std.	0,000030
40,0 „	„	„	5 „	0,000025
42,0 „	„	„	6½ „	0,000075
26,0 „	„	„	5 „	0,000040

Tabelle II.

31,0 Gr.	männl.	nach	4 Std.	0,000035
31,0 „	„	„	4½ „	0,000035
31,0 „	„	zwischen	9—18 Std.	0,000020
33,0 „	„	nach	18 „	0,000040

Auch bei diesen Versuchen kam die verschiedene Artempfindlichkeit zum Vorschein: die Zeit bis zum Stillstand schwankte bei den Grasfröschen zwischen 4 und 6½ Stunden, dagegen bei den Wasserfröschen zwischen 9 und 18 Stunden.

In Bezug auf die resorbierte Farbstoffmenge läßt sich weder Verstärkung noch Hemmung der Resorption durch den Strychninkrampf feststellen.

V. Versuche mit Strophanthin.

Das Strophanthin gehört zur pharmakologischen Gruppe der Digitalissubstanzen, deren Hauptwirkung am Frosche sich darin äußert, daß sie bei subkutaner Application den Ventrikel systolisch zum Stillstand bringen.

Zu meinen Versuchen verwandte ich das krystallisierte Strophanthin (Ouabain) der Firma Merk, Darm-

stadt. Ich untersuchte die Herzwirkung des Giftes am Frosche bei subkutaner Application. Es wurde $^1/_{100}$ mg die nach Führers [1]) Erfahrungen die tödliche Grenzdose für mittelgroße Grasfrösche darstellt, verwendet. Diese Menge wurde in den Oberschenkellymphsack Wasser- und Grasfröschen injiciert. Hierbei stellte sich heraus, daß dieselbe für Wasserfrösche nicht genügt, um den Stillstand herbeizuführen. Auch nach der Dose von $^2/_{100}$ mg trat kein Stillstand während 5 Stunden ein und erst auf Injection von $^5/_{100}$ mg trat bei zwei Fröschen von 28,0 u. 29,0 Gr. Gewicht der Stillstand nach 4 Stunden ein. $^1/_{10}$ mg rief in einem Falle (31,0 Gr. Gewicht) den Stillstand nach 2 Stunden, im zweiten (30,0 Gr.) nach $2^1/_2$ Std. hervor.

Dagegen reagierten die Grasfrösche schon auf $^1/_{100}$ mg. Die Versuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt:

Gewicht	Zeit d. Ventrikelstillstand
29,0 Gr.	zwischen 2 und 4 Stunden
29,0 „	„ 2 „ 4 „
25,0 „	„ $2^1/_2$ „ 4 „
31,0 „	„ 2 „ 4 „
33,0 „	„ $2^1/_2$ „ 4 „

Genau wie bei den Versuchen mit Methylviolett ergab sich bei denen mit Strophanthin eine verschiedene Empfindlichkeit beider Froscharten. Den Wasserfröschen muß die zehnfache Dosis Strophanthin, wie den Grasfröschen, injiciert werden, um den gleichen Effekt zu erzielen. Selbstverständlich können die Unterschiede in diesem Falle nur nach der Zeit bis zum Stillstand und nicht nach der resorbierten Gift-

[1]) Führer: Nachweis und Bestimmung von Giften auf biolog. Wege, 1911, S. 100.

menge beurteilt werden. Letztere kann nur bei gefärbten Giften wie Methylviolett bestimmt werden, weil ihre sinnfälligen Eigenschaften begreiflicherweise eine Anhäufung in gewissen Organen ohne Weiteres und auf den ersten Blick sich erkennen lassen, während ein chemischer Nachweis nicht gefärbter Verbindungen, bei der Kleinheit der hier in Betracht kommenden Substanzmengen, ganz außerhalb des Bereiches der Möglichkeit liegt, und darin besteht zugleich die pharmakologische Bedeutung der gefärbten Gifte anderen ungefärbten gegenüber.

IV. Combination von Strophanthin mit Narcoticis.

a) Strophanthin mit Alkohol und Glycerin.

Die kombinierte Wirkung von Strophanthin und Alkohol ist am isolierten Froschherzen von Trendelenburg [1]) geprüft worden. Er beobachtete, daß ein mit Strophanthin und Alkohol vergiftetes Froschherz früher stillstand, als eines mit Strophanthin allein. Es lag auch die Vermutung nahe, daß bei subkutaner Application derselbe Effekt zu erzielen sei. Ich prüfte nebeneinander an Wasser- und Grasfröschen die Wirkung dieser beiden Gifte in derselben Weise, wie das bei den Versuchen mit Methylviolett geschah. Die Frösche wurden erst mit 1 ccm 50 % Alkohol narkotisiert und eine Stunde darauf die Grasfrösche mit 1 ccm 0,001 % und die Wasserfrösche mit 1 ccm 0,01 % Strophanthin subkutan (in den Oberschenkellymphsack) vergiftet. In der Tabelle I sind die Versuche an Grasfröschen, in der Tabelle II die an Wasserfröschen dargestellt:

[1]) Trendelenburg: Archiv f. exper. Pharmakologie, 1911.

Tabelle I.

	Gewicht	Stillstand
Strophanthin	31,0	nach ca. 3½ Stunden
„ u. Alkohol	30,0	„ „ 3 „
Strophanthin	33,0	nach ca. 3 „
„ u. Alkohol	34,0	„ „ 3 „
Strophanthin	29,0	nach ca. 2½ „
„ u. Alkohol	31,0	„ „ 2 „

Tabelle II.

Strophanthin	28,0	nach ca. 4 Stunden
„ u. Alkohol	33,0	„ „ 3½ „
Strophanthin	29,0	nach ca. 3½ „
„ u. Alkohol	31,0	„ „ 3 „

Wie aus diesen wenigen Versuchen zu ersehen ist, trat der Herzstillstand bei den vorher mit Alkohol narcotisierten Fröschen etwa ½ Stunde früher ein, als bei denen, die mit Strophanthin allein vergiftet wurden.

Um zu prüfen, ob dasselbe Verhalten sich auch bei Anwendung concentrierterer Strophanthinlösungen feststellen läßt, stellte ich noch eine Reihe Versuche mit Grasfröschen an, indem ich drei Fröschen je 1 ccm einer 10 mal stärkeren d. i. 0,01 % wässeriger Strophanthinlösung injicierte, drei weitere Frösche mit je 1 ccm einer alkoholischen Strophanthinlösung, die in 100 ccm 0,01 Gr. Strophanthin, 25,0 Gr. Alkohol enthielt, behandelte, schließlich drei Frösche mit je 1 ccm glycerinischen Strophanthinlösung, die in 100 ccm dieselbe Menge Strophanthin 25,0 Gr. Glycerin enthielt, vergiftete. Die Resultate dieser Versuche sind in nachstehender Tabelle übersichtlich zusammengestellt:

Tabelle: (W. = Wassertier, Alk. = Alkoholtier, Gl. = Glycerintier, Min. = Zeitdauer bis zum Eintritt des Herzstillstandes, Gew. = Gewicht der Frösche).

	I. Versuch		II. Versuch		III. Versuch	
	Gew.	Min.	Gew.	Min.	Gew.	Min.
W.	22,0	20	33,0	23	24,0	22
Alk.	22,0	16	30,0	21	25,0	19
Gl.	23,0	24	28,0	28	26,0	28

Auch diese Versuche zeigen also, daß durch die Combinierung von Strophanthin und Alkohol eine schon bei den früheren Versuchen beobachtete Verstärkung der Strophanthinwirkung hervorgerufen wird. Dagegen läßt sich bei der Combinierung von Strophanthin mit Glycerin eine Hemmung der Strophanthinwirkung (beurteilt nach der Zeit bis zum Herzstillstand), wie schon Focke [1]) bei der Resorption von Digitalissubstanzen beobachtet, feststellen.

b) Versuche mit Strophanthin und Urethan.

Bei den Versuchen mit Urethan wurde genau so verfahren, wie bei denen mit Alkohol. Die Frösche wurden mit 1 ccm 10 % Urethan narcotisiert und nachher mit Strophanthin vergiftet. Es trat aber kein Unterschied in der Wirkung des Strophanthins durch die Combination mit Urethan ein.

VII. Versuche am isolierten Froschherzen.

An den in oben (S. 12) angegebener Weise isolierten Herzen wurden folgende Versuche angestellt:

Zuerst wurde an einem Herzen die Wirkung von 1 % Alkohol geprüft, der in der Menge von ½ ccm in die Kanüle eingebracht wurde. Diese Menge hatte

[1]) Focke: Archiv f. Pharmacie. Bd. 249, S. 324, 1911.

fast keinen Einfluß auf die Herztätigkeit. Nun wurde das Herz mit Ringerlösung ausgewaschen und mit dieser 15 Minuten belassen. Die Frequenz blieb dauernd normal. Nachher wurde ½ ccm 2% Alkohol eingebracht und auch diese Menge blieb fast ohne Wirkung.

Ich brachte hierauf eine 5% Alkohollösung zur Anwendung, von der ich zweimal je ½ ccm in einem Interval von 10 Minuten in die Kanüle hineinbrachte. Nach der ersten Dosis zeigte sich keine wesentliche Beeinträchtigung der Herztätigkeit, nur die Frequenz sank ein wenig, während 10 Minuten nach Einbringung der zweiten Dosis der Stillstand eintrat. Nach dreimaliger Auswaschung mit Ringerlösung erholte es sich aber wieder und schlug schon nach 5 Minuten 28 Mal in der Minute. Mehrmalige Nachprüfung dieser Versuche ergab übereinstimmende Resultate.

b) Versuche mit Methylviolett.

Die Wirkung des Methylvioletts am isolierten Froschherzen ist zuerst in unveröffentlichten Versuchen früher von Führer geprüft und neuerdings in einer Arbeit von Sluytermann[1] genauer untersucht worden. Als interessante Erscheinung, die bei der Vergiftung des isolierten Herzens mit dem gefärbten Gifte sich geltend macht, beobachtete Führer folgendes:

In dem Maße als die Wirkung fortschreitet, verblaßt die in der Kanüle befindliche Giftlösung, während das Herz sich blau färbt. Schließlich wird die Flüssigkeit wasserklar und das Herz erscheint intensiv blau gefärbt. Diese Beobachtung hat ihren besonderen Reiz darin, daß man das möglich und jeweilige Maximum der Giftaufnahme direkt sehen kann.

[1]) Sluytermann: Zeitschrift für Biologie, 1911, Bd. 57.

Die von mir angestellten Versuche wurden an Wasserfröschen möglichst gleichen Gewichts ausgeführt. Zur Prüfung gelangten 2 Lösungen; 0,02 % und 0,002 % wässeriger Methylviolettlösung. Nach Vergiftung mit ½ ccm 0,02 % Lösung trat der Stillstand in zwei Fällen nach ca 15 Minuten ein, trotzdem das sich in der Flüssigkeit befindende Gift nicht vollständig resorbiert war, wie man aus der Färbung schließen konnte. Diese Concentration schien also zu stark zu sein. In Wirklichkeit war die in der Lösung befindliche Giftmenge bedeutend größer, als diejenige, die die Herzen der Wasserfrösche durchschnittlich resorbiert haben:

In ½ ccm 0,02 % befindet sich 0,0001 Gr. Methylviolett, dagegen resorbierten die Wasserfrösche im Durchschnitt kaum 0,000025 Gr. Darauf wurde die schwächere Concentration geprüft (0,002 %). Nach einmaliger Vergiftung wurde zwar die Zahl der Herzschläge etwas geringer, aber immerhin trat an einem Herzen kein Stillstand während 10 Stunden ein. Erst nach dreimaliger Vergiftung konnte ich in einem Falle nach ca 5 Stunden in einem anderen nach ca 4 Stunden und im dritten nach ca 5 ½ Stunden den Stillstand beobachten.

Die letzten Versuche entsprechen auch denjenigen am ganzen Frosche, denn nach dreimaliger Vergiftung mit je ½ccm 0,002 % resorbierte jedes Herz 0,00003 Gr. Methylviolett, also ungefähr dieselbe Menge, die die Herzen in Situ aufgespeichert haben. Also auch für das isolierte Wasserfroschherz liegt die tödliche Grenzdosis von Methylviolett zwischen 0,00002 u. 0,00003 Gr. und die Zeit bis zum Stillstand zwischen 4 u. 5 ½ Std.

c) Combination von Methylviolett mit Alkohol und Glycerin.

Bei diesen Versuchen wurde in der Weise verfahren, daß das Herz zuerst mit Methylviolett und

nachher mit Alkohol vergiftet wurde. Ein isoliertes Herz wurde mit ½ ccm 0,002 % Methylviolett vergiftet, nach Entfärbung der Lösung wurde die wasserklare Flüssigkeit entfernt und an ihrer Stelle ½ ccm 1 % Alkohol zugegeben. Nach 6 Stunden war nur eine etwas geringere Frequenz zu beobachten. Darauf wurde das Herz nochmals mit ½ ccm 0,002 % Methylviolett vergiftet und nach der Entfärbung wieder ½ ccm 1 % Alkohol eingebracht. Im Verlaufe von 24 Stunden trat kein Stillstand ein. Dagegen stand nach dreimaliger Vergiftung mit je ½ ccm 0,002 % Methylviolett und darauf zweimaliger Vergiftung mit je ½ ccm 1 % Alkohol ein zweites isoliertes Herz nach 3 Stunden still. Denselben Effekt konnte ich in drei anderen Versuchen beobachten.

Also bei derartigen Combinationen mit Alkohol ergab sich eine geringe Verstärkung der Wirkung des Methylvioletts, während Versuche, die in gleicher Weise mit Glycerin angestellt wurden, keinen Einfluß desselben auf die Kristallviolettwirkung zeigten.

Orientierende Versuche, die mit alkoholischen Farbstofflösungen unternommen wurden, führten zu keinen sicheren Resultaten.

Zusammenfassung.

Die pharmakologische Bedeutung des Methylvioletts, als eines Farbstoff-Herzgiftes, im Vergleich zu anderen ungefärbten Herzgiften besteht darin, daß man das mögliche und jeweilige Maximum der resorbierten Giftmenge leicht verfolgen kann.

Die Wasser- und Grasfrösche verhalten sich gegenüber dem Methylviolett verschieden: die Grasfrösche resorbieren den Farbstoff gleichmäßiger und rascher und sind gegen denselben empfindlicher, weßhalb sie auch ein besseres Versuchsmaterial darstellen. Die

für das Herz tödliche Giftmenge ist im Durchschnitt nach subkutaner Injektion bei mittelgroßen Wasserfröschen 0,000025, bei den Grasfröschen 0,000035 Gr.

Bei der Combinierung des Methylvioletts mit Alkohol und Glycerin zeigt sich, daß der Alkohol im hohen Grade die Wirkung des Methylvioletts verstärkt und seine Resorption hemmt, das Glycerin dagegen die Resorption beschleunigt und dementsprechend natürlich einen rascheren Herzstillstand herbeiführt.

Die combinierte Alkohol-Methylviolettwirkung ist also, da trotz der Resorptionshemmung der Herzstillstand beschleunigt wird, als ein Synergismus anzusprechen.

Die auf diese Weise gefundene synergistische Wirkung von Methylviolett und Alkohol ließ sich ebenfalls bei den Versuchen am isolierten Froschherzen feststellen.

Beim Strophanthin zeigt sich in Combination mit Alkohol eine Verstärkung, in Combination mit Glycerin eine Hemmung der Wirkung (der Zeit bis zum Herzstillstand nach beurteilt).

Es bleibt mir noch die angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. W. Straub für die Annahme dieser Arbeit sowie Herrn Prof. Dr. H. Führer für das mir immer erwiesene Wohlwollen meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Führer, Münchn. med. Wochenschr., Jahrg. 58, S. 179.
2. Führer, „ „ „ Nr. 4, 1911.
3. Führer, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege.
4. Meyer u. Gottlieb, Lehrbuch d. exp. Pharmakologie.
5. Lepine, Sur l'utilété de l'association des substances antiseptiques, Revue de medicine, 1886.
6. Fröhlich u. Loevi, Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie (1910, Bd. 60).
7. Bürgi, Deutsche med. Wochenschrift Nr. 1 u. 2, 1910.
8. Madelung, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie, 1910.
9. Ehrlich, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 9—12, 1907.
10. Focke, Arch. d. exp. Pharmakologie, Bd. 241, 1903.
11. Focke, Arch. d. Pharmakologie, Bd. 249, 1911.
12. Zimmerberg, Inaug. Dissertation, Dorpat, 1887.
13. Rajewski, Centralbl. f. med. Wissenschaft Nr. 14—15, 1870.
14. Sluytermann, Zeitschrift f. Biologie, Bd. 57, 1911.
15. Trendelenburg, Arch. f. exp. Pharmakologie, 1911.

Lebenslauf.

Ich, Aron Bram, wurde im Jahre 1887 in Czenstochau (Russ.-Polen) geboren. Ich besuchte das Gymnasium zu Czenstochau und erwarb mir daselbst im Juni 1907 das Reifezeugnis. Mein Universitätsstudium (Medizin) begann ich an der Universität zu Breslau und verblieb dort 5 Semester. Die übrigen 5 Semester verbrachte ich an der Universität Freiburg i. B. Hier erwarb ich mir im Sommersemester 1913 den medizinischen Doktorgrad.